



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

DENEYSEL OLARAK KARBONMONOKSİT
ZEHİRLENMESİ OLUŞTURULAN RATLARDA
MİYOKARD HASARININ ŞİDDETİ İLE B TİPİ
NATRIÜRETİK PEPTİD VE KARDİYAK TROPONİN I
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MURAT YÜCEL

KAYSERİ - 2006



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**DENEYSEL OLARAK KARBONMONOKSİT
ZEHİRLENMESİ OLUŞTURULAN RATLARDA
MİYOKARD HASARININ ŞİDDETİ İLE B TİPİ
NATRİÜRETİK PEPTİD VE KARDİYAK TROPONİN I
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MURAT YÜCEL

Danışman
DOÇ. DR. LEVENT AVŞAROĞULLARI

KAYSERİ - 2006

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	20
BULGULAR	23
TARTIŞMA	28
SONUÇLAR	33
KAYNAKLAR	34

KISALTMALAR

aa	: Aminoasit
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ANP	: Atriyal Natriüretik Peptid
BNP	: B-Tipi Natriüretik Peptid = Brain Natriuretic Peptide
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Ca	: Kalsiyum
cGMP	: Siklik Guanozin Mono Fosfat
CNP	: C-Tipi Natriüretik Peptid
CO	: Karbonmonoksit
cTnI	: Kardiyak Troponin I
ĐİK	: Dissemine İnvasküler Koagülasyon
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyogram
Hb	: Hemoglobin
HBOT	: Hiperbarik Oksijen Tedavisi
İV	: İnvaziv
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NBOT	: Normobarik Oksijen Tedavisi
NO	: Nitrik Oksit
SPECT	: Tek Fotonlu Emisyon Tomografisi
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1 : Zehirlenme derecesine göre belirti ve bulgular.....	7
Tablo 2 : CO zehirlenmesinde etkilenen sistemlere göre belirti, bulgu ve komplikasyonlar.....	9
Tablo 3 : COHb seviyesine göre belirti ve bulgular	11
Tablo 4 : CO zehirlenmesinin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar..	13
Tablo 5 : CO zehirlenmesinde HBOT endikasyonları	15
Tablo 6 : Çalışmaya alınan ratların dağılımı	23
Tablo 7 : Tüm gruptaki ratların COHb düzeyleri	23
Tablo 8 : COHB değerleri ortalamaları ve istatistiksel olarak farklı gruplar	24
Tablo 9 : Tüm gruptaki ratların BNP düzeyleri	24
Tablo 10 : BNP değerleri ortalamaları ve istatistiksel olarak farklı gruplar.....	25
Tablo 11 : Tüm gruptaki ratların COHb düzeyleri	25
Tablo 12 : cTnI değerleri ortalamaları ve istatistiksel olarak farklı gruplar.....	26

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1 : BNP oluşumu ve polipeptid yapısı	17
Şekil 2 : Tüm gruplarda COHb ile BNP arasındaki ilişki	26
Şekil 3 : Tüm gruplarda COHb ile cTnI arasındaki ilişki	27
Şekil 4 : Tüm gruplarda cTnI ile BNP arasındaki ilişki	27

ÖZET

Amaç: Karbonmonoksit (CO) zehirlenmesinin oluşturduğu miyokardiyal hasarın şiddetinin belirlenmesinde, plazma B tipi natriüretik peptid (BNP) düzeyi ölçümünün yararlı olup olmadığını tespit etmek ve plazma BNP düzeyini serum kardiyak troponin I (cTnI) düzeyi ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 46 adet 210-235 gr ağırlığında Vistar Albino cinsi dişi rat kullanıldı. Ratlar, biri sham üçü ise zehirlenme grubu olmak üzere dört gruba ayrıldı. Sham grubu 10, zehirlenme grupları ise 12 rattan oluşturuldu. CO gazı verilecek ratlar anestezi odası içine alındı. Oda içinde CO gazı seviyesi 3000 ppm olacak şekilde, saf CO ile hava karışımı 3 litre/dk hızda verildi. Bu işleme 60 dakika devam edildi. Sürenin sonunda ratlar CO odasından çıkarılıp normal ortama bırakıldı. İşlem sırasında veya sonrasında ölen ratlar çalışmadan çıkarıldı. Sham grubundan, zehirlenme grupları ile karşılaştırmak üzere karboksihemoglobin (COHb), BNP ve cTnI düzeylerinin ölçümü için kan örnekleri alındı. Zehirlenme gruplarının kanları ise zehirlenme sonrası 1, 6, ve 12. saatlerde alındı. Biyokimyasal işlemlerin ardından elde edilen değerlerin istatistiksel analizleri yapılarak birbirleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 46 rattan zehirlenme gruplarında ölen 8 rat çıkarılarak 38 rat değerlendirmeye alındı. Grup 1'e (Sham grubu) göre Grup 2'de (1. saat zehirlenme grubu) COHb düzeyleri oldukça yüksek saptandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Grup 1'e göre tüm zehirlenme gruplarında BNP düzeyleri yüksek saptandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Grup 1 ve 2'ye göre grup 3 ve 4'de (6 ve 12. saat

zehirlenme grupları) cTnI düzeyleri yüksek saptandı ancak sadece grup 4 ile aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Grup 3 ve 4'de cTnI düzeyleri ile BNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde ilişki saptandı ($R:0,76 - p<0,05 - n:38$).

Sonuç: Akut, şiddetli CO zehirlenmesinde BNP seviyeleri yükselmektedir. Akut, şiddetli CO zehirlenmesinde BNP seviyeleri cTnI'ya göre daha erken yükselmektedir. Miyokard hasarını gösteren cTnI yüksekliği saptanan vakaların BNP seviyeleri de yüksektir. BNP akut CO zehirlenmesinde miyokard hasarını ve şiddetini gösterebilir.

Anahtar kelimeler: Karbonmonoksit zehirlenmesi, B tipi natriüretik peptid, kardiyak troponin I.

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE SEVERITY OF MYOCARDIAL INJURY AND THE LEVELS OF B TYPE NATRIURETIC PEPTIDE AND CARDIAC TROPONIN I IN RATS EXPERIMENTALLY EXPOSED TO CARBON MONOXIDE

ABSTRACT

Aim: In this study, our purpose was to determine whether plasma B type natriuretic peptide (BNP) level can be useful or not in determining the severity of myocardial injury formed by carbon monoxide (CO) poisoning and to compare plasma BNP level with serum cardiac troponin I (cTnI) level.

Materials and methods: In the study, 46 female Vistar Albino rats weighing 210-235 gr were used. Rats were divided into four groups, one sham group and three poisoning groups. Groups included 10 rats in sham group and 12 rats in poisoning groups. The rats to be poisoned with CO were placed in an anesthesia chamber. The mixture of pure CO and air was injected with 3 lt/min speed for 60 minutes to provide 3000 ppm CO concentration in the chamber. After this period rats were taken out of the chamber into normal atmosphere. The rats which died during or after the poisoning were excluded from the study. Blood samples of sham group were collected both to measure carboxyhemoglobin (COHb), BNP and cTnI levels and to compare with poisoning groups. Blood samples of poisoning groups were collected at the 1st, 6th and 12th hours after poisoning. After biochemical procedures, findings were analysed statistically and compared with each other.

Results: Eight rats which died in poisoning groups were excluded from the study and 38 rats out of 46 were evaluated. COHb levels were rather high in Group 2 (1st hour poisoning group) compared to Group 1 (Sham group) and the difference between groups was statistically significant ($p < 0,05$). BNP levels were high in all poisoning groups compared to Group 1 and the difference between them was statistically significant ($p < 0,05$). cTnI levels were high in Groups 3 and 4 (6th and 12th hours poisoning groups) compared to Groups 1 and 2 but only Group 4 had statistically significant difference ($p < 0,05$). A statistically positive relation was established between BNP and cTnI levels in Groups 3 and 4 ($R:0,76 - p < 0,05 - n:38$).

Conclusion: It was found that BNP levels increased in acute, severe CO poisoning. It was also seen that BNP levels increased earlier than cTnI levels in acute, severe CO poisoning. BNP levels of the cases which were determined to have increased cTnI levels showing myocardial injury increased as well. BNP can show myocardial injury and its severity in acute CO poisoning.

Key words: Carbon monoxide poisoning, B type natriuretic peptide, cardiac troponin I

GİRİŞ VE AMAÇ

Karbonmonoksit (CO) zehirlenmesi ölümlle sonuçlanan zehirlenmelerin en sık sebeplerinden biridir (1-5). Kaza ile oluşan zehirlenmelerin ise en sık sebebidir. Akut zehirlenme anında ve geç dönemde gelişen etkileri nedeni ile ölümcül seyredebilir (1,2).

CO birçok mekanizma ile toksik etkisini gösterebilir. Bunlardan en önemlisi oluşturduğu doku hipoksisidir (1-5). Bu etkisini hemoglobin (Hb), miyoglobin gibi solunum pigmentleri ve oksidatif işlemlerde görev alan bazı enzimler ile bağ oluşturarak gösterir (1-4). CO zehirlenmesinin oluşturduğu oksidatif stresten en fazla etkilenen dokulardan biri kalp dokusudur (2,3).

Akut CO zehirlenmesinin oluşturduğu miyokard hasarı, biyokimyasal olarak kardiyak markerler ve kreatin fosfokinaz (CPK) seviyelerinde yükselme ile gösterilebilir (1). Serum kardiyak troponin I (cTnI) seviyesi ölçümü miyokard hasarını göstermede duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir testtir (6).

B-tipi natriüretik peptid (Brain Natriuretic Peptide: BNP) kardiyak ventriküllerde sentezlenen bir nörohormondur. Ventrikül duvar gerginliğinin artması sonucunda salgılanır (7-9). Deneysel çalışmalar, kardiyak iskemiye cevap olarak hızlı BNP salgılanması olduğunu göstermiştir (7,10,11). Hem deneysel hem de klinik olarak oluşan miyokardiyal iskemi durumunda, natriüretik peptid reseptörü ile siklik guanozin mono fosfat (cGMP) sinyal sisteminin erken aktivasyonu sonucu ventriküler miyokarddan hızlı BNP salınımı gerçekleşmektedir (11).

Bu çalışmanın amacı, CO zehirlenmesinin oluşturduğu miyokardiyal hasarın şiddetinin belirlenmesinde, plazma BNP düzeyinin kullanılabilirliğinin olup olmadığını tespit etmek ve serum cTnI düzeyi ile karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

KARBONMONOKSİT GAZI

Özellikleri

CO, karbon içeren maddelerin tam olmayan yanması sonucunda oluşan, renksiz, kokusuz, tatsız ve iritan olmayan bir gazdır (1-5). Toksik etkileri ilk olarak 1865 yılında Claude Bernard tarafından açıklanmıştır (3). Havaya göre dansitesi 0,97 olduğu için daha hafif olan bu gaz, atmosferin alt kesimlerinde yaygın olarak bulunur (1-4).

Kaynakları

Doğada bulunan CO'nun çoğu organik yakıtların yanması ile oluşur. Endüstride kullanılan yakıtların yanı sıra, evlerde kullanılan ısınma araçları, motorlu araçların egzozları ve orman yangınları bol miktarda CO'nun açığa çıkmasını sağlar (1-4).

CO gazının diğer egzojen kaynakları arasında yük taşıyıcılar, buz temizleme araçları gibi propan ile çalışan aletler, gazla çalışan fırınlar ve mangallar sayılabilir (1,2).

CO, insan vücudunda Hb katabolizması sonucu endojen olarak da oluşabilir. Bu sebeple normal insan kanında %0-5 oranında karboksihemoglobin (COHb) saptanabilir. Hemolitik anemilerde COHb seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir (1,2). Fakat dışarıdan inhale edilmediği sürece toksik konsantrasyonlara ulaşmaz (1,3,4).

Sigara dumanı da önemli bir CO kaynağıdır. COHb seviyesi sigara içenlerde %10'a kadar yükselebilir (1,2,4).

Diğer bir CO kaynağı ise, boya çıkarıcılarda bulunan bir solvent olan metilen kloriddir. Solunduktan sonra vücutta CO'ya dönüşerek toksik etkiler ortaya çıkarabilir (1-3).

KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ

Epidemiyoloji

CO zehirlenmesi Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kaza ile zehirlenmelerin en sık görülen şeklidir. Acil servislere yılda yaklaşık 40,000 başvuru bu sebeple olmaktadır (1,2). ABD'de ölümlerle sonuçlanan zehirlenmelerin en başta gelen sebebi de CO zehirlenmesidir (1-3). Yangın kaynaklı olmayan CO zehirlenmeleri 1968-1998 yılları arasında 116,703 kişinin ölümüne sebep olmuştur (2,12). Her yıl ortalama 5,000-6,000 ölümün nedeni yine CO zehirlenmesidir (2,3,5).

Ülkemizde adli tıp kaynaklarına göre 1977-1981 yılları arasında CO zehirlenmesi sonucu 348 kişi hayatını kaybetmiştir (4). Hafif vakalarda semptomların hızla düzelmesi ve genel olarak semptomların bir çok hastalığı taklit etmesi sebebiyle tam bir insidans belirtmek zordur.

Her sosyal sınıf ve ırkı aynı oranda etkiler . Yaşları 15-74 arasında olanları eşit şekilde etkilerken, 75 yaş ve üzerinde oran artmakta, 15 yaş altında ise azalmaktadır (13,14). Erkeklerde, 65 yaş üzerinde ve alkol zehirlenmesi olan hastalarda ölüm riski daha yüksek görülmektedir (2,15). Kış aylarında ve soğuk iklimlerde daha sık görülmektedir (1).

Motorlu araçlardan kaynaklanan CO zehirlenmesi daha sık görülmektedir ve en sık ölümler bu yolla olmaktadır. Bunun dışında kömür, odun veya gaz yanmasına bağlı zehirlenmeler özellikle oda ve mutfaklarda bu yakıtların kullanılması sonucunda, sıklıkla tıkalı bacalara bağlı olarak meydana gelir (16-18). Duman inhalasyonlarında da CO zehirlenmesi öncelikle düşünülmelidir (19)

Patofizyoloji

CO zehirlenmesinin patofizyolojisi karışıktır. Hemoglobin, miyoglobin gibi solunum pigmentleri ve sitokrom oksidaz, nitrik oksit sentaz gibi enzimler ile bağ oluşturması, toksik etkilerin temelini oluşturur (1-5,20).

CO solunduktan sonra alveolo-kapiller membranı diffüzyon ile geçer ve oksijene göre 230-270 kat afinite ile hemoglobine bağlanır. CO'nun, Hb üzerindeki demir molekülü ile yaptığı bu bağ reversibledir. Özellikle yüksek solunum sayısı ile birlikte hızla COHb kompleksleri oluşmaya başlar. Maruziyet süresi ve ortamdaki CO miktarı

da toksisite derecesini etkileyen diğ er faktörlerdir. Solunan havada %0.1 konsantrasyonda CO bulunması bile dakikalar içinde kan COHb seviyesini %50'ye çıkarabilir (1,2,20) .

Oksijen molekülünün Hb'e bağlanmasını engelleyen CO, bağ lı olan oksijen moleküllerinin ise, periferik dolaş ımda Hb'den ayrılıp dokulara geçişini güçleştirir. Böylece oksihemoglobin disosiasyon eğrisi sola kayar ve metabolik olarak aktif olan dokulara oksijen bırakılması zorlaş ır. Hem azalmış oksijen taşınması hem de oksijenin bırakılamaması nedeni ile hastada ani bir 'kimyasal' anemi ortaya çıkmış olur (1,2,20).

Baş ka bir deyiş le parsiyel oksijen basıncında ciddi bir düş me olana kadar oksihemoglobin, normal satürasyon aralığ ında kalmak için oksijeni bırakmaz. Bu sebeple doku hipoksisi ve hasarı daha da artmış olur (20).

Absorbe olan CO'nun yaklaşık %10-15'i de ekstrasvasküler proteinlere bağlanır. CO bu yolla direkt hücresel toksisite oluşturur. Özellikle miyoglobine, sitokromlara ve guanilat siklaza bağlanarak toksik etkilerini gösterir. CO'nun miyoglobine afinitesi oksijenden 20-25 kat fazladır. CO'nun , sitokrom oksidaz, guanilat siklaz ve nitrik oksit sentaz gibi enzimlerin aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (20). Oksidatif metabolizmada görev alan bu proteinlerin işlevleri, oksihemoglobin disosiasyonunun zorlaşması ile yavaşlar. Böylece CO zehirlenmesinin ilk birkaç saatinde elektron transport zincirinin fonksiyonu da azalır ve oksidatif fosforilasyon yapılamayıp mitokondride serbest oksijen radikalleri oluşmaya başlar (2,20).

Mitokondriyal disfonksiyon ile ilgili alternatif bir diğ er hipotez ise CO'nun plateletlerden serbest radikaller ve nitrik oksit (NO) salınmasına neden olmasıdır. NO ve peroksinitrit gibi NO derivelerinin, hem grubu içeren proteinlere yüksek afinitesi vardır. Peroksinitrit, mitokondriyal enzimleri inaktif hale getirir ve elektron transportunu engeller (1,2,20).

Ancak sadece hipoksi, CO zehirlenmesine bağ lı geliş en gecikmiş nörolojik sekelleri açıklayamaz. CO'nun guanilat siklazı aktive etmesi, vasküler düz kaslarda rölaksasyon meydana getirir ve plateletlerdeki NO'yu aktive eder. Sonuç olarak da vazodilatasyon ve hipotansiyon ortaya çıkar. Ayrıca yüksek konsantrasyonda CO'ya maruziyet sonucunda geliş en bradikardi ve kalp debisinin düşmesi, sistemik hipotansiyona neden olur. Bu sebeple serebral kan akımı azalır ve hipoperfüzyona bağ lı olarak nörolojik sekeller ortaya çıkar (20,21).

CO'nun oluşturduğu iskemik hasar ile aynı anda hipoperfüzyonun olması, lökositlerin reperfüzyon gerçekteşene kadar endotel yüzeyine adhezyonuna neden olur. Reperfüzyon gerçekteştiğinde ise bu lökositlerden salınan serbest oksijen radikalleri, hücre zarında lipid peroksidasyonuna neden olarak reperfüzyon hasarı oluşturur (1,22). CO'nun beyinde lipid peroksidasyonuna ve lökositlere bağlı inflamatuvar değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (14).

CO toksisitesinin diğer potansiyel mekanizmaları ise, glutamat ile ilişkili nöronal hasar oluşumu (eksitotoksisite), aterogenezin artması ve apoptozdur (2,23). Eksitator bir aminoasit (aa) olan glutamat, N-metil-D-aspartat reseptörlerine bağlanır ve intrasellüler kalsiyum miktarında artışa neden olur. Böylece gecikmiş hücre ölümü meydana gelir (24). Kronik CO zehirlenmesi sonucunda (kronik sigara kullanımı veya mesleki maruziyet durumlarında) salınan serbest oksijen radikalleri ve peroksinitrit, plazma lipoproteinlerini oksitleyerek vasküler hasarı daha da büyütebilir ve bu durum ileriki dönemde ateroklerotik değişikliklere neden olabilir (21). CO zehirlenmesinin geç dönemde apoptoz ile hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir (23).

Kalp dokusu CO zehirlenmesinden oldukça fazla etkilenir. Sistemik dolaşımdaki COHb komplekslerinin oluşturduğu oksidatif stresin yanında, kalpte bol miktarda bulunan miyoglobine bağlanan CO'nun toksisitesi artar. Miyoglobinin, oksijen moleküllerinin depo yeridir ve intrasellüler transportta rol alır(21). CO ile bağlanan miyoglobinin oksijen taşıma kapasitesi azalarak, miyokard hücrelerine yeterli oksijenin verilememesine neden olur (1,21,25). Bununla birlikte, kalpte meydana gelen herhangi bir oksidatif stres durumunda miyoglobin potansiyel bir zarar verici etki gösterir. Miyoglobin hidrojen peroksit veya lipid peroksidasyon ürünleri ile etkileşime girerek oksiferri-miyoglobin gibi potent oksidanlara dönüşebilir. Bu dönüşüm, kalpte meydana gelen iskemi-reperfüzyon injurisinin başlıca nedenini oluşturur (26).

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

CO zehirlenmesinin akut, gecikmiş veya kronik etkileri farklı belirti ve bulgular oluşturabilir.

Akut Etkiler

CO zehirlenmesi, etkilediği dokulara göre değişen belirtiler ortaya çıkarır. Belirtiler nonspesifiktir, diğer birçok hastalık ile kolaylıkla karıştırılabilir (1-5). En erken belirtiler oksijene bağımlılığı yüksek olan beyin ve kalbin etkilenmesi ile oluşur. Bu organlar CO'nun toksik etkilerine en duyarlı organlardır (2,3). Zehirlenme derecesine göre belirtiler ve bulgular hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1).

Tablo 1: Zehirlenme derecesine göre belirti ve bulgular

Zehirlenme derecesi	Belirti ve Bulgular
Hafif	Baş ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik, konsantrasyon azalması, görme bozukluğu
Orta	Göğüs ağrısı, nefes darlığı, konfüzyon, senkop, kuvvetsizlik, taşikardi, takipne
Ciddi	Hipotansiyon, disritmiler, miyokardiyal iskemi, nonkardiyojenik akciğer ödemi, nöbetler, koma, kardiyak arrest, solunum arresti

Baş ağrısı, bulantı, konsantrasyon azalması gibi erken belirtiler beynin etkilenmesi ile görülür. Maruziyet süresi uzadıkça senkop, konfüzyon, epileptik nöbetler ve koma meydana gelebilir (27). Elektroensefalografi (EEG), diffüz frontal yavaş dalgalar gösterebilir. Hasta akut inme semptomları ile de başvurabilir (5).

COHb seviyesinin artmasıyla beraber damar içi kan akışı ile miyokardın oksijen kullanımı arasında dengesizlik başlar. Miyokard ve dolaşım sisteminde lokal

toksik, iskemik ve hemorajik patolojiler ortaya çıkar (2). COHb seviyesi %2-4 olduğunda bile egzersiz toleransında düşme görülür ve miyokard iskemisine benzer semptomlar ortaya çıkabilir (28). COHb %6'nın üzerinde olduğu zaman egzersiz esnasında ventriküler prematür vurular ortaya çıkabilir (29). Koroner açıdan risk gurubu teşkil etmeyen kişilerde bile miyokard enfarktüsü, ciddi aritmiler veya kardiyak arrest gelişebilir (20,30). CO zehirlenmesinin akut mortalitesinin sebebi, miyokardın içinde bulunduğu hipoksik stres nedeni ile oluşan ventriküler disritmilerdir. Koroner arter hastalığı olanlarda COHb seviyeleri %10'un altında olduğunda bile disritmiler ortaya çıkabilir (20).

Vakaların %20-30'unda nonkardiyojenik akciğer ödemi gelişebilir. Bu vakalara endotrakeal entübasyon gerekebilir. Akciğer hasarı, hipoksi, direkt toksik etki, sol ventrikül yetmezliği veya beyin hasarına bağlı nörojenik hasar sonucu meydana gelebilir (31). COHb %50'nin üzerin çıktığında akciğerde patoloji bariz hale gelir. Hafif olgularda olayın kompensasyonu için takipne ve respiratuvar alkaloz görülebilir. Uzun süre maruz kalındığı takdirde hipoksiye sekonder artan laktik asite bağlı metabolik asidoz gelişebilir (1-3).

Muskulokutanöz sistemde vazodilatasyona bağlı olarak deri kiraz rengini alır (31). CO'nun direkt toksik etkisine bağlı olarak gelişen nekroz nedeniyle ciltte büller oluşabilir. Direkt hücresel yıkım, konvülziyon veya ajitasyona bağlı rabdomiyoliz ortaya çıkabilir. Kas hücre yıkımı ile kalsiyum (Ca) ve hücre komponentleri (kreatin kinaz, miyoglobin, potasyum) kana karışır. Bu maddelerin serum seviyeleri artar (2,4,5).

Geçici renal bozukluklar sık değildir ve genelde major bir problem oluşturmaz. Böbrek yetmezliği hipoksi ve hipotansiyona bağlı olabileceği gibi rabdomiyolize sekonder miyoglobüriye bağlı olarak da gelişebilir (31). CO zehirlenmesinin etkilediği sisteme göre belirti, bulgu ve komplikasyonlar değişebilir (Tablo 2).

Tablo 2: CO zehirlenmesinde etkilenen sistemlere göre belirti, bulgu ve komplikasyonlar

Etkilenen sistem	Belirti, Bulgu ve Komplikasyonlar
Nöropsikiyatrik	Koma, konvülziyon, lökoensefalopati, serebral ödem, davranış bozuklukları, bilişsel bozukluk, mutizm, fekal ve idrar inkontinansı, ataksi, muskuler rijidite, parkinsonizm, periferik nöropati, psikoz
Kardiyovasküler	Anjina, taşikardi, ST segment değişiklikleri, hipotansiyon, aritmi, kalp blokları, miyokard enfarktüsü
Pulmoner	Pulmoner ödem ve hemoraji, unilateral diyafragmatik paralizi
Oftalmolojik	Retinal hemoraji, düşük ışık sensitivitesi, görme bozuklukları, kortikal körlük, retrobulber nörit, papil ödemi
Vestibuler	Santral işitme kaybı, tinnitus, vertigo, nistagmus
Gastrointestinal	Kusma, diyare, hepatik nekroz, melena, hematokezya
Dermatolojik	Bül, alopesi, ter bezi nekrozu, kiraz kırmızısı deri rengi, ödem, siyanoz, solukluk, eritematöz lekeler
Hematolojik	Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), Trombotik trombositopenik purpura (TTP), lökositoz
Muskuloskeletal	Rabdomiyoliz, miyonekroz, kompartman sendromu
Renal	Miyoglobüriye sekonder akut renal yetmezlik, proteinüri
Metabolik	Laktik asidoz, hiperglisemi
Fetüs ile ilgili olan durumlar	Konvülziyon, spastisite,hiperglisemi, hipokalsemi, serebral atrofi, mikrosefali, psikomotor retardasyon, ölüm

Gecikmiş Etkiler

CO zehirlenmesinin akut etkilerinin yanında dirençli veya gecikmiş nörolojik etkileri olduğu da bildirilmiştir (1,2,5). Zehirlenmeden 2-40 gün sonra ortaya çıkabilen nörolojik ve davranışsal bozuklukları içeren bu durum gecikmiş nörolojik sekeller olarak adlandırılır. Gerçek insidansı bilinmemekle birlikte %1-47 oranında görülebilir. Hafıza kaybı, konfüzyon, ataksi, nöbetler, idrar ve gayta inkontinansı, duygusal değişkenlik, oryantasyon bozukluğu, halüsinasyonlar, parkinsonizm, mutizm, kortikal körlük ve psikoz bu tablo içinde yer alabilir (2, 32).

Kronik Etkiler

Uzun süre düşük seviyede CO'ya maruz kalanlarda görülen bazı belirtiler CO zehirlenmesinin kronik etkileri nedeniyledir (1-5). Baş ağrısı, halsizlik, anoreksi, apati, insomni ve kişilik değişiklikleri görülebilir. Aynı zamanda sigara içenlerde kronik CO maruziyeti sonucunda ateroskleroz hızlanabilir. Kronik hipoksi nedeni ile polisitemi ve kardiyomegali gelişebilir (21).

TANI VE TANISAL TESTLER

CO zehirlenmesi tanısında şüphelenmenin önemi büyüktür. Klinik olarak birçok sistem ile ilgili belirtiler vermesi nedeni ile ayrıntılı anamnez alınması faydalı olur. Evde veya işyerinde CO kaynağı olabilecek ısıtıcı veya makinelerin varlığı ile, hastanın son dönemde çalıştığı işler ve aktiviteleri sorgulanmalıdır. Şüphe sonrasında tanisal testler kullanılarak kesin tanı konulabilir (1,2).

Serum COHb Seviyesi ve Kan Gazı Analizi

COHb seviyesi genellikle kanda CO ile doymuş Hb seviyesini spektrofotometrik olarak okuyan ko-oksometre cihazları ile ölçülür. Rutin kullanılan kan gazı cihazları sadece oksihemoglobin düzeyini ölçerken, ko-oksimetrelili cihazlar deoksihemoglobin, COHb ve methemoglobin düzeylerini de ölçebilirler (1,2,5). CO zehirlenmesinden şüphelenilen hastaların COHb seviyesine bakılması gerekir (1,2,4).

Belirti ve bulgular ile COHb seviyeleri arasında ilişki kurulabilir (Tablo 3). Ancak ciddi komplikasyonlar düşük COHb seviyelerinde de görülebilir. Klinik belirtilerin ciddiyeti sadece CO konsantrasyonu ile değil, maruziyet süresi ile de ilişkilidir (1-5).

Tablo 3: COHb seviyesine göre belirti ve bulgular

COHb Seviyesi (%)	Belirti ve Bulgular
10-20	Hafif baş ağrısı, yüzde kızarma, bulantı, halsizlik
20-30	Zonklayıcı baş ağrısı, kusma, konsantrasyon azlığı
30-40	Şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi, kusma, görme bozukluğu, bitkinlik, dispne, göğüs ağrısı
40-50	Hipotansiyon, senkop, taşikardi, takipne, konfüzyon
50-60	Miyokardiyal iskemi, disritmiler, nöbetler, koma
60-80	Kardiyak arrest, solunum arresti

COHb seviyesi ölçümü için arteriyel kan alınması gerekli değildir. Prospektif çalışmalar CO zehirlenmesi olan hastalarda arteriyel ve venöz COHb seviyelerinin korele olduğunu göstermiştir (33).

Zaman ve oksijen tedavisi ile COHb seviyesi düştüğü için hastada ölçülen ilk COHb seviyesi, maruziyet derecesini yansıtmayabilir (1,2,5). Olay yerinde havadaki CO seviyesi hastane öncesi ekipler tarafından ölçülerek bildirilebilir. Yine olay yerinde ekspiryum havasındaki CO seviyesini ölçebilen cihazlar ile tanı konulabilir. Ancak alkollü hastalarda yanlış sonuçlar verebilir (5).

Kan gazı analizinde metabolik asidoz saptanabilir. Hipoksi ile beraber hücresel solunumun inhibisyonu ve artan metabolik talep nedeni ile gelişebilir. Metabolik asidozun bulunması maruziyet süresi, belirtilerin ciddiyeti ve gecikmiş nörolojik sekeller ile ilişkilidir (32). Parsiyel karbondioksit (PCO₂) seviyeleri normal veya

hafif düşük bulunabilir (5). Laktat seviyelerinin yüksekliği ciddi zehirlenmeyi gösterir (2,5,20).

Pulse Oksimetri

CO zehirlenmesinde pulse oksimetri ile ölçülen oksijen saturasyon değerleri yanlış olarak yüksek bulunabilir. Çünkü oksihemoglobini COHb'den dalga boyu ile ayırmak zordur. Pulse oksimetrideki oksijen saturasyon değerinden arteryel kan gazındaki oksijen saturasyonu çıkarılarak ortalama COHb değeri bulunabilir. Bu fark pulse oksimetri açığı olarak tanımlanır. COHb seviyesi yükseldikçe pulse oksimetri açığı da yükselir (2,5,34).

Biyokimyasal Testler

Çizgili kas ve miyokard hasarında kreatin fosfokinaz ve miyogloblin artışı olabilir. Miyokardiyal hasar nedeni ile kardiyak troponin seviyeleri yüksek bulunabilir. Miyogloblinüri nedeniyle kan üre azotu ve kreatinin seviyeleri yükselebilir. Elektrolit seviyelerinde bozukluklar görülebilir. Ciddi toksisitede hipokalemi, hiperglisemi oluşabilir. Amilaz seviyesi yüksek bulunabilir (2,5).

Tam Kan Sayımı

Hafif lökositoz olabilir. DİK ve TTP bulguları görülebilir.

İdrar Analizi

Rabdomiyolize bağlı olarak idrarda miyogloblin saptanabilir. Ayrıca eşzamanlı olabilecek ilaç zehirlenmeleri şüphesi varsa toksikolojik analiz yapılabilir.

Elektrokardiyogram (EKG)

Nonspesifik değişiklikler görülebilir. Disritmiler ve miyokardiyal iskemi ile ilişkili değişiklikler saptanabilir. Sinüs taşikardisi ensık gözlenen bulgudur (5).

Akciğer Grafisi

Ciddi zehirlenmelerde nonkardiyojenik akciğer ödemi bulguları gözlenebilir. Akciğer bazallerinde, perihiler ve peribronşiyal bölgelerde infiltrasyonlar kötü prognoz işaretleri olabilirler (13).

Bilgisayarlı tomografi (BT)

CO zehirlenmesine bağlı bilinç kaybı olan hastalarda kraniyal BT'de 12 saat içinde lezyonlar görülebilir. Serebral ödem ve fokal lezyonlar belirlenebilir. BT'de özellikle bazal ganglionlarda sıklıkla globus pallidus, putamen ve kaudat nukleusta düşük dansiteli alanlar görülebilir (2).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Oluşabilecek fokal lezyonları, bazal gangliyon değişikliklerini ve beyaz cevherdeki demiyelinizasyonu net olarak gösterebilir (1,2).

Tek Fotonlu Emisyon Tomografisi (SPECT)

Teknesyum 99m kullanılarak yapılan bu teknik CO zehirlenmesine bağlı gelişen akut iskemiyi göstermede oldukça duyarlı olmakla birlikte özgül değildir (1,2).

EEG

Akut zehirlenme döneminde düşük voltajlı yavaş dalgalar görülebilir. Fakat geç sekeller hakkında herhangi bir bilgi vermemektedir (32) .

Nöropsikometrik Testler

CO zehirlenmelerinde konsantrasyon azalması, ince motor hareketlerde düzensizlik ve problem çözmede yavaşlama gibi hafif ve güç algılanan bilişsel bozuklukları ortaya çıkarmada faydalı olabilir. Genel oryantasyonu, parmak hareketlerini, göz ile takibi, afaziye ve parmak işaretlerini algılamayı değerlendiren bu testlerin CO zehirlenmesi olan hastalarda değişen derecelerde bozulduğu gösterilmiştir (2,5). Duyarlılığı %77, özgüllüğü %80'dir. Özellikle hiperbarik oksijen tedavisine (HBOT) alınan cevabı değerlendirmede kullanılabilir (2). Ayrıca ileride oluşabilecek nörolojik bozukluklar hakkında da bilgi verebilir.

AYIRICI TANI

CO zehirlenmesi, birçok sistemi hafif veya şiddetli olarak etkileyebildiği için çok geniş bir ayırıcı tanı listesi mevcuttur (Tablo 4). Özellikle santral sinir sistemi, solunum ve dolaşım sistemlerinin etkilendiği bu durumda CO zehirlenmesi ile eşzamanlı olabilecek travma, yanık ve diğer intoksikasyonlar açısından da dikkatli olunmalıdır (1,2,5).

TEDAVİ

CO zehirlenmeli hastanın tedavisi olay yerinde başlar. İlk olarak hasta, CO kaynağından uzaklaştırılmalıdır. Oksijen verilerek, havayolu yönetimi, solunumu ve kardiyovasküler durumu stabilize etmeye yönelik agresif destek tedavisi yapılması gerekir (1,2,20).

Tablo 4: CO zehirlenmesinin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar

Anemi	Migren, Gerilim tipi başağrıları
Psikiyatrik bozukluklar	Sepsis
Mental bozukluklar	Menenjit, ensefalit
Yanıklar	Kardiak aritmiler
Metabolik hastalıklar	Alkol suistimali
Şok	İlaç intoksikasyonları
Kafa travmaları	Deliryum
Grip ve benzeri viral enfeksiyonlar	Akut koroner sendrom
Miyokardit	Pulmoner tromboemboli

Hastaya hızlıca normobarik oksijen tedavisi (NBOT) başlanmalıdır. Tercihen rezervuarlı maskeler ile %100 oksijen solutulmalıdır. Solunum desteği gereken hastalara, spontan solunumu dönüncüye veya endotrakeal entübasyon yapıncüye kadar ambu-maske ile %100 oksijen verilmelidir. Oksijen tedavisi ile COHb'nin disosiasyonu artmakta ve toksik etkileri azalmaktadır. Oda havasında ortalama 4-5 saat olan COHb yarılanma ömrü, %100 oksijen tedavisi ile ortalama 60 dakikaya, HBOT ile ise ortalama 20 dakikaya inmektedir (1,2,4,5).

Hafif zehirlenme belirtileri olan hastalar (basağrısı, bulantı, halsizlik veya soğuk algınlığı belirtileri) yaklaşık 4 saat %100 oksijen ile NBOT almalıdırlar. Bu süre hastanın belirtileri kayboluncüye kadar veya COHb seviyesi normale (< %5) gelinceye kadar uzatılabilir. Tüm hastalar dikkatlice gözlenmeli, özellikle kalp hastalığı olanlar COHb seviyeleri normal değerlerde olsa bile kardiyak monitörizasyon ile takip edilmelidirler (1,2,20).

NBOT ile belirtileri geçmeyen hafif zehirlenme olgularında, takip ve %100 oksijen verilme süresi uzatılmalı, belirtilerin diğere sebepleri araştırılmalıdır. Başka bir neden bulunamaz ise HBOT bu hastalarda da düşünölmelidir (Tablo 5).

Orta derecede zehirlenme belirtileri olan hastalar yakın takip gerektirir. Şuur kaybı hikayesi veya miyokardiyal iskemi gibi major belirtilerin olması bu hastalarda HBOT'ye başlamayı gerektirir (Tablo 5).

Kardiyak veya nörolojik hasar belirtilerinin saptandığı ciddi zehirlenmeler yoğun bakım şartlarında takip edilmelidir. Kardiyovasküler monitörizasyon ve kan gazı ile asit-baz dengesi takibi gerekmektedir. Yoğun bakımda takip ve tedaviye rağmen mortalite %30'lara çıkabilir (31).

HBOT, %100 oksijenin yüksek basınçlı bir odada verilmesidir. Genellikle 3 atmosfer basıncında 45 dk uygulanır. HBOT'nin her yerde bulunmaması ve tamamen risksiz olmaması nedeni ile, CO zehirlenmesinde oksijenin, normal veya yüksek basınç altında verilmesi tartışma konusudur (2). HBOT'nin nörolojik sekelleri önlemede rolü olmakla birlikte sadece belirli hastalarda endikedir (Tablo 5).

Tablo 5: CO zehirlenmesinde HBOT endikasyonları (2)

Kesin Endikasyonlar:

1. Nörolojik bulguların varlığı
 - a) Mental durum değişikliği
 - b) Fokal nörolojik defisitler
 - c) Nöbetler
 - d) Koma
2. COHb seviyesi >%15-20 olan gebeler
3. Şuur kaybı hikayesi
4. Kardiyovasküler etkilenme (iskemi, enfarkt, disritmi)

Önerilen Durumlar:

1. Metabolik asidoz
2. İleri yaş
3. COHb seviyesinin >%25-40 olması
4. Anormal nöropsikometrik test sonuçları
5. NBOT'ye rağmen dirençli semptomların olması

HBOT'nin bir sefer uygulanmasına göre iki veya üç defa uygulanmasının daha yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple tek HBOT seansı önerilmemektedir (2). İki veya üç kez uygulama ile CO zehirlenmesi nedeni ile oluşan lipid peroksidasyonunun meydana getirdiği reperfüzyon hasarı azalmaktadır (2,5).

HBOT'ye bağlı çok nadir komplikasyonlar görülebilir. En sık komplikasyonları, kulak ve sinüslerde oluşturduğu ağırlı barotravma, oksijen toksisitesi, nöbetler ve akciğer ödemidir. Kesinlikle kontrendike olduğu tek durum

tedavi edilmemiş pnömotoraktır. Rölatif kontrendikasyonları ise, klostrofobi, orta kulakta otoskleroz ve intestinal obstrüksiyondur.

CO zehirlenmesine bağlı olarak gelişen hipotansiyon, intravenöz (İV) mayi verilerek veya inotropik ajanlarla tedavi edilmelidir. Hayatı tehdit edici disritmilerde standart ileri kardiyak yaşam desteği protokolleri uygulanmalıdır (2,35).

Metabolik asidozu olan hastalarda sodyum bikarbonat tedavisi, pH 7,15'in altına düşmedikçe, oksihemoglobin eğrisini sola kaydırıp doku hipoksisini artıracığı için verilmemelidir. Asidoz genellikle oksijen tedavisi ile düzelir. Eğer düzelmeyorsa diğer toksik inhalasyonlar ve termal inhalasyon düşünülmelidir (14).

Serebral ödem saptanır ise intrakranial basınç monitörizasyonu yapılır. Başın elevasyonu, manitol ve hiperventilasyon gerekebilir. Steroidlerin bu durumda faydası ispatlanmamıştır ancak ciddi vakalarda denenebilir (13,14).

CO zehirlenmesine maruz kalan hasta gebe ise oksijen tedavisinin süresi uzatılmalıdır. Çünkü fetal COHb seviyesi maternal COHb'den %10-15 daha yüksektir ve disosiyasyonu daha geç olur. Yirmi haftanın üzerindeki gebelikler fetal monitörizasyon için hastaneye yatırılmalıdır (2).

Dört saat süre ile %100 oksijen ile NBOT alan ve belirtileri kaybolan hastalar, şikayetleri tekrar başlarsa yeniden hastaneye başvurmaları önerilerek taburcu edilebilirler. Ancak bu hastaların 24-48 saat içinde tekrar değerlendirilmeleri gerekmektedir. Orta derecede ve ciddi zehirlenme vakaları ile belirtileri NBOT ile geçmeyen vakalar hastanede takip edilmelidirler (2).

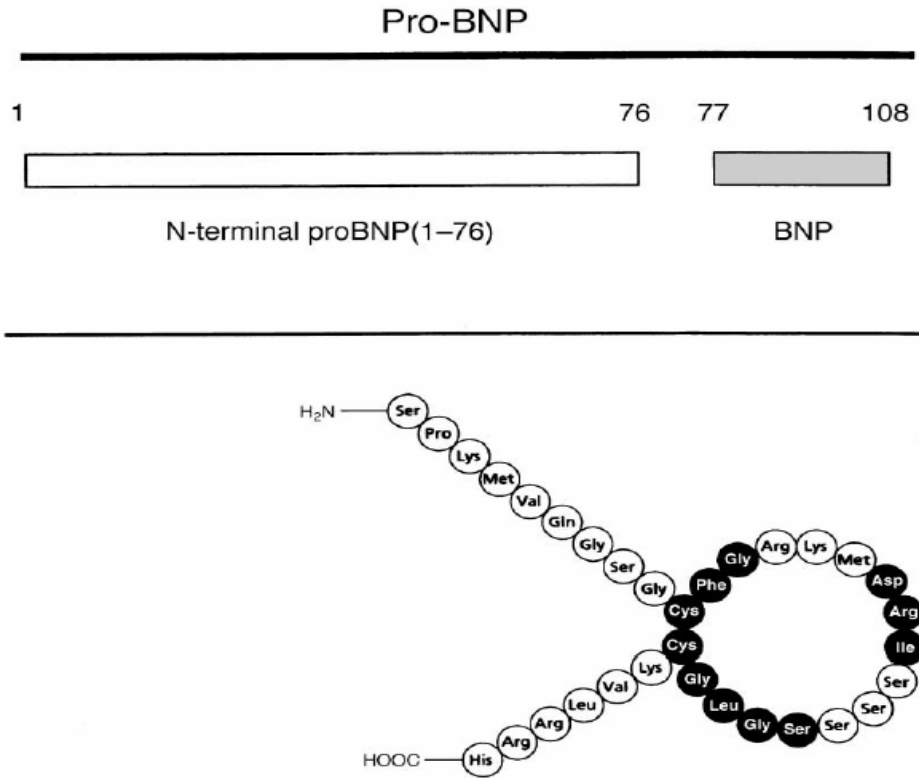
Gecikmiş nörolojik sekellerin 2-40 gün içinde çıkabileceği taburcu edilen hasta ve yakınlarına söylenmeli, bu durumda ortaya çıkabilecek belirtiler hakkında bilgi verilmelidir. Ayrıca suisid amaçlı CO zehirlenmesi vakaları psikiyatri bölümü ile konsülte edilmelidir (2).

BNP

Kan basıncı, elektrolit dengesi ve sıvı volümü regülasyonunda rol alan mediatörlerin oluşturduğu natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir. Ailenin diğer üyeleri atriyal natriüretik peptid (ANP), C-tipi natriüretik peptid ve dendroapsis natriüretik peptiddir.

İlk olarak bulunan ANP'nin yapısı belirlendikten sonra, 1988 yılında ANP'ye benzer şekilde natriüretik ve diüretik cevaba neden olan bir madde domuz beyninden izole edilmiştir. Bu sebeple bu peptide brain natriüretik peptid adı verilse de asıl kaynağının ventrikül miyokardı olduğu anlaşılmıştır (36).

BNP, 32 aa'dan oluşan polipeptid yapıda bir nörohormondur. Uygun uyarı geldiğinde hızlı bir şekilde sentezlenmeye başlar. Önce, miyosit içinde sentezlenen preproBNP'den 108 aa'lık proBNP oluşur. ProBNP'nin parçalanması sonucunda inaktif metabolit olan 76 aa'lık N-terminal proBNP ve aktif hormon olan BNP meydana gelir (37,38) (Şekil 1).



Şekil 1: BNP oluşumu ve polipeptid yapısı

BNP'nin asıl salgılanım ve üretim yerinin ventrikül miyokardı olduğu yaygın olarak benimsenmiştir. Ancak atriyal miyositlerde de BNP üretim ve salgılanmasının olduğu gösterilmiştir. BNP'nin atriyum miyositindeki düzeyi aslında ventrikül miyositindekinden daha fazladır. Bununla birlikte, ventriküllerin kitlesi daha fazla olduğu için, ventriküllerden salgılanan miktar toplamda daha fazladır (8,38).

Salgılayıcı granüllerde hazır sentezlenmiş olarak bulunmayan BNP, uygun uyaran ile gen sunumunun hızlı bir şekilde aktifleşmesi sonucunda sentezlenir ve salgılanır. Bu nedenle BNP'nin plazma düzeyi hızlı dalgalanmalar göstermez (8,38).

BNP sentezinde en önemli uyaran ventrikül duvar gerginliğinin artmasıdır (39). Deneysel ve klinik çalışmalar, kardiyak iskemiye cevap olarak da hızlı BNP salgılanması olduğunu göstermiştir (7,10,11). Akut miyokard enfarktüsünün ilk birkaç saati içinde hem BNP hem de N-terminal proBNP konsantrasyonları, referans değerlerin 100 kat üzerine çıkmaktadır (40,41).

BNP, daha çok büyük damarlarda, beyinde, böbrekte ve böbrek üstü bezlerinde bulunan natüretik peptid reseptörlerine bağlanarak etki eder. Guanil siklaz yolu ile hücre içinde ikincil mesajcı olan cGMP üretimini uyararak etkilerini gösterir (42,43). Natriüretik peptid reseptörleri BNP yıkımında da görev alır. Reseptörlerin yanısıra damar endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde, böbrek epitel hücreleri ve fibroblastlarda bulunan nötral endopeptidazlar da salgılanan BNP'yi dolaşımdan temizler. Böbreklerden doğrudan atılım yolu ile de bir miktar BNP dolaşımdan temizlenir. Yarılanma süresi ortalama 22 dakikadır (44).

BNP, reseptörlerine bağlanarak natriürez, vazodilatasyon ve renin anjiotensin aldosteron sistemi inhibisyonu ile vücut su dengesi ve kan basıncı regülasyonunda görev alır (44). Kardiyak debinin ve ön yükün azaldığı kişilerde, BNP infüzyonunun sistemik damar direncini her zaman azaltmadığı ve doğrudan vazodilatasyon etkisinin her zaman ortaya çıkmadığı gösterilmiştir. Kalp yetmezliği gibi vasküler tonusun arttığı durumlarda ise natriüretik peptidlerin sistemik damar direncini ve doluş basıncını azaltıcı etkilerinin ön plana çıktığı gösterilmiştir (45).

BNP, mezengial hücreleri gevşeterek ultrafiltrat miktarını artırır. Proksimal tübüllerden solid geçişini engelleyip toplayıcı kanallardan sodyumun geri emilimini azaltır. Böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon oranını doğrudan ve dolaylı etkilerle artırır. Diüretiklerden farklı olarak glomerüler filtrasyon oranını azaltmaz ve hiponatremiye neden olmaz. Böbrek fonksiyonlarını koruyucu etkisi vardır. Normal bireylerde natriüretik etkileri belirgin iken kalp yetmezliği olanlarda bu etkileri belirgin değildir (46).

Natriüretik peptidlerin miyokardın gevşeme hızı üzerine de olumlu etkileri vardır. Kalp yetmezliği olan ve olmayan köpeklerde BNP infüzyonunun ventriküllerdeki gevşeme hızını ve miktarını artırdığı ve böylece kalp yetmezliğinde

BNP'nin kalbin diyastolik fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir (45). Kalbin ön yük ve ard yükünü azaltıcı etkileri ile diyastolik fonksiyonlar üzerine olumlu etkiler gösterirler (46).

Son zamanlarda akut miyokard iskemik hasarlanmasında da BNP'nin olumlu etkileri saptanmıştır. Akut miyokard enfarktüsü geçirilen farelerde, BNP infüzyonunun doza bağımlı olarak enfarkt alanını azalttığı gösteren çalışmalar vardır. BNP'nin bu etkisinin sistemik etkilerinden bağımsız olduğu düşünülmektedir (47).

BNP düzeyi sol ventrikül kitlesi ile ilişkilidir. Sol ventrikül hipertrofinde plazma BNP düzeyi artar. Yaşlı bireylerin ortalama ventrikül kitlesi gençlerinkinden daha fazla olduğu için yaşlılarda plazma BNP düzeyleri gençlere göre daha yüksektir (48).

Kadınlardaki plazma BNP düzeyi erkeklere göre biraz daha yüksektir. Bunun nedeni, BNP gen sunumu üzerine kadın seks hormonlarının uyarıcı etkisidir (49). Efordan sonra, hem kalp yetmezliği olanlarda hem de normal bireylerde plazma BNP düzeyinin arttığı gösterilmiştir (50).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma BNP düzeyi yüksektir ve diyaliz sonrası düzey anlamlı olarak düşer (51). Karaciğer yetmezliği ve hiperaldosteronizm gibi sıvı fazlalığı olan durumlarda da plazma BNP düzeyi artar.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pulmoner emboli gibi sağ ventrikül yüklenme durumlarında plazma BNP düzeyinin arttığı gösterilmiştir (52).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu'nun desteği ile (Proje no: TT.04.22) 08.03.2004 tarihinde planlandı. Etik kurul izni (Karar No: 04-144) alınarak gerekli malzemelerin temin edilmesinin ardından Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) 2005 Haziran ayında yapıldı. Biyokimyasal incelemeler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi merkez biyokimya laboratuvarında yapıldı.

Çalışmada, DEKAM'da üretilen 46 adet 210-235 gr ağırlığında Vistar Albino cinsi dişi rat kullanıldı. CO gazı kaynağı olarak 175 bar saf halde CO gazı içeren tüp kullanıldı (BOS Ltd. şt./İngiltere; Koçaklar/Kayseri). Ortamdaki CO gazı seviyesinin ölçümü için CO gaz dedektörü (BW Technologies, Inc, Kanada) kullanıldı. Plazma BNP ölçümü için BNP-32 (RAT) enzim immünoassay (EIA) kiti (Phoenix Pharmaceuticals, Inc, ABD; Teciroğlu Medikal/Kayseri) kullanıldı. Serum cTn-I ölçümü için rat cTn-I ELISA kiti (Life Diagnostics, Inc, ABD; Akfen Tıbbi Malzeme/Kayseri) kullanıldı.

CO İLE ZEHİRLEME PROTOKOLÜ

CO gazı verilecek ratlar 60x27x27 cm ebatlarında şeffaf plastikten yapılmış bir anestezi odası içine alındı (Anesthesia chamber, Ejay International Inc). Her seansta oniki rat oda içine alındı. Oda içinde CO gazı seviyesi 3000 ppm olacak şekilde, saf CO ile hava karışımı 3 litre/dk hızda verildi. Bu işleme 60 dakika devam edildi. Sürenin sonunda ratlar CO odasından çıkarılıp normal ortama bırakıldı. İşlem sırasında veya sonrasında ölen ratlar çalışmadan çıkarıldı. Yaşayan ratların kan örnekleri gruplarına göre belirlenen saatlerde alındı.

RATLARIN GRUPLARA AYRILMASI

Çalışma öncesi standart besinleri ile beslenen ratlar biri sham, üçü zehirlenme grubu olmak üzere dört gruba ayrıldı.

Grup 1 (Sham Grubu): On rattan oluşan bu gruba CO ile zehirlenme protokolü uygulanmadı. Zehirlenme grupları ile karşılaştırmak üzere COHb, BNP ve cTnI düzeylerinin ölçümü için kan örnekleri alındı.

Grup 2 (Zehirlenme Grubu 1): Oniki rattan oluşan bu gruba CO ile zehirlenme protokolü uygulandı. Zehirlenmenin hemen ardından (1. saat), sham grubu ve diğer zehirlenme grupları ile karşılaştırmak üzere COHb, BNP ve cTnI düzeylerinin ölçümü için kan örnekleri alındı.

Grup 3 (Zehirlenme Grubu 2): Oniki rattan oluşan bu gruba CO ile zehirlenme protokolü uygulandı. Zehirlenmenin ardından 6. saatte, sham grubu ve diğer zehirlenme grupları ile karşılaştırmak üzere COHb, BNP ve cTnI düzeylerinin ölçümü için kan örnekleri alındı.

Grup 4 (Zehirlenme Grubu 3): Oniki rattan oluşan bu gruba CO ile zehirlenme protokolü uygulandı. Zehirlenmenin ardından 12. saatte, sham grubu ve diğer zehirlenme grupları ile karşılaştırmak üzere COHb, BNP ve cTnI düzeylerinin ölçümü için kan örnekleri alındı.

BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Kanların Alınması

Ratlarda, 10 mg/0,2 mL ketaminin (Ketalar® 50 mg/mL), serum fizyolojik ile 1 mL'ye dilüe edilerek intraperitoneal uygulaması ile anestezi oluşturuldu. Karın orta hattan açılarak abdominal aortaya 22 Gauge'lik intraket yerleştirildi. Önce heparin ile yıkanmış 1 mL'lik enjektörle COHb ölçümü için 0.5 mL kan alındı. Daha sonra BNP ve cTn-I ölçümleri için 10 mL'lik enjektörle ratın tüm kanı çekildi. Bu yolla sakrifiye edilen ratlardan alınan kanın 5 mL'si NaEDTA içeren Lavender Vacutaner tüplerine konularak BNP çalışılması için ayrıldı. cTnI ölçümü için ise antikoagülan içermeyen tüplere 2 mL kan alındı.

COHb Ölçümü

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan kan gazı cihazı (Bayer Rapidlab 865) ile kan COHb seviyeleri ölçüldü.

BNP Ölçümü

Numuneler NaEDTA içeren tüplerden, proteinazların inhibe edilmesi için 3 IU Aprotinin içeren santifrüj tüplerine transfer edildi. Binaltıyüz 'G' basınçta, +4°C'de 15 dakika satirifüj edilen kanlardan elde edilen plazmalar -70°C' de saklandı. Daha sonra tüm plazmalar peptidlerin plazmadan ayrılması için ekstraksiyona tabi tutuldu. Ekstraksiyon sonrası elde edilen numunelerde BNP seviyeleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

cTn-I Ölçümü

Dakikada 5000 devir ile 10 dk santrifüj edilen numunelerden elde edilen serumlar -70°C' de saklandı. Daha sonra bu serumlardaki cTnI seviyeleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Araştırmamızın istatistiksel analizleri, SPSS 11.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımı ortalama±standart sapma ($X \pm SD$) olarak tanımlandı. Tüm verilerin normal dağılıma uyup uymadığına Kolomogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Normal dağılıma uyan gruplar arasındaki farkın önemliliği tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi. Hangi grubun farklı olduğuna Posthoc-Sheffe prosedürü kullanılarak bakıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenler ise Kruskal-Wallis varyans analizi ile test edildi. Posthoc olarak ise Bonferonni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı hesaplanarak belirlendi. P değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 46 rattan zehirlenme gruplarında ölen 8 rat çıkarılarak 38 rat değerlendirmeye alındı (Tablo 6).

Tablo 6: Çalışmaya alınan ratların dağılımı

	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	Grup 4 n (%)	Toplam n (%)
Yaşayan	10 (22)	10 (22)	9 (20)	9 (20)	38 (84)
Ölen	0 (0)	2 (4)	3 (6)	3 (6)	8 (16)
Toplam	10 (22)	12 (26)	12 (26)	12 (26)	46 (100)

Gruplardaki ratların ölçülen COHb seviyeleri Tablo 7'deki gibi idi.

Tablo 7: Tüm gruplardaki ratların COHb düzeyleri

	Grup1 (%COHb)	Grup2 (%COHb)	Grup3 (%COHb)	Grup4 (%COHb)
1	0,3	61	27	0,7
2	0,5	61	31	1,0
3	0,5	62	17	0,8
4	0,7	63	21	1,0
5	0,8	63	22	0,8
6	0,9	65	11	1,4
7	0,9	69	16	1,4
8	1,1	69	22	1,3
9	1,3	70	20	1,2
10	1,3	72	-	-

Grup 1'e (sham grubu) göre Grup 2 ve 3'de (1. ve 6. saat zehirlenme grupları) COHb düzeyleri yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Grup 4'de ise (12. saat zehirlenme grubu) Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmadı. Grup 2'nin COHb değerlerinde, diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı. Grup 3'de ise, Grup 1 ve 4'e göre değerler yüksek bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 8).

Tablo 8: COHb değerleri ortalamaları ve istatistiksel olarak farklı gruplar

	Grup1(n=10) X \pm SD	Grup2(n=10) X \pm SD	Grup3(n=9) X \pm SD	Grup4(n=9) X \pm SD	p
COHb (%)	0,83\pm0,34^{bc}	65,5\pm4,1^{acd}	20,7\pm5,9^{abd}	1,06\pm0,26^{bc}	<0,05

- a: Grup 1'e göre farklı olanlar
b: Grup 2'ye göre farklı olanlar
c: Grup 3'e göre farklı olanlar
d: Grup 4'e göre farklı olanlar

Gruplardaki ratların ölçülen BNP seviyeleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Tüm gruplardaki ratların BNP düzeyleri

	Grup1 (ng/mL)	Grup2 (ng/mL)	Grup3 (ng/mL)	Grup4 (ng/mL)
1	4,8	6,4	21,1	29,7
2	2,1	24,6	35,2	35,4
3	3,7	21,8	28,8	22,6
4	7,9	7,7	40,9	11,9
5	8,6	33,3	51,6	36,8
6	2,5	9,8	19,8	30,3
7	3,2	37,1	27,9	19,6
8	12,8	17,6	24,2	43,2
9	6,4	15,3	33,6	25,5
10	5,2	37,3	-	-

Grup 1'e göre diğer tüm gruplarda BNP düzeyleri yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Zehirlenme gruplarının ise birbirleri ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10: BNP değerleri ortalamaları ve istatistiksel olarak farklı gruplar

	Grup1(n=10) X+SD	Grup2(n=10) X+SD	Grup3(n=9) X+SD	Grup4(n=9) X+SD	f	p
BNP	5,7±3,3 ^{bcd}	21,1±11,7 ^a	31,4±10,1 ^a	28,3±9,5 ^a	14,7	<0,05

- a: Grup 1'e göre farklı olanlar
b: Grup 2'ye göre farklı olanlar
c: Grup 3'e göre farklı olanlar
d: Grup 4'e göre farklı olanlar

Gruplardaki ratların ölçülen cTnI seviyeleri Tablo 11'deki gibi idi.

Tablo 11: Tüm gruplardaki ratların cTnI düzeyleri

	Grup1 (ng/mL)	Grup2 (ng/mL)	Grup3 (ng/mL)	Grup4 (ng/mL)
1	0,07	0,08	0,43	10,91
2	0,06	0,15	6,12	8,4
3	0,04	0,21	0,09	0,84
4	0,04	0,05	6,44	4,16
5	0,12	0,17	6,33	16,33
6	0,08	0,04	0,06	8,72
7	0,05	0,13	5,21	0,11
8	0,11	0,06	0,08	13,36
9	0,09	0,11	3,94	7,55
10	0,07	0,1	-	-

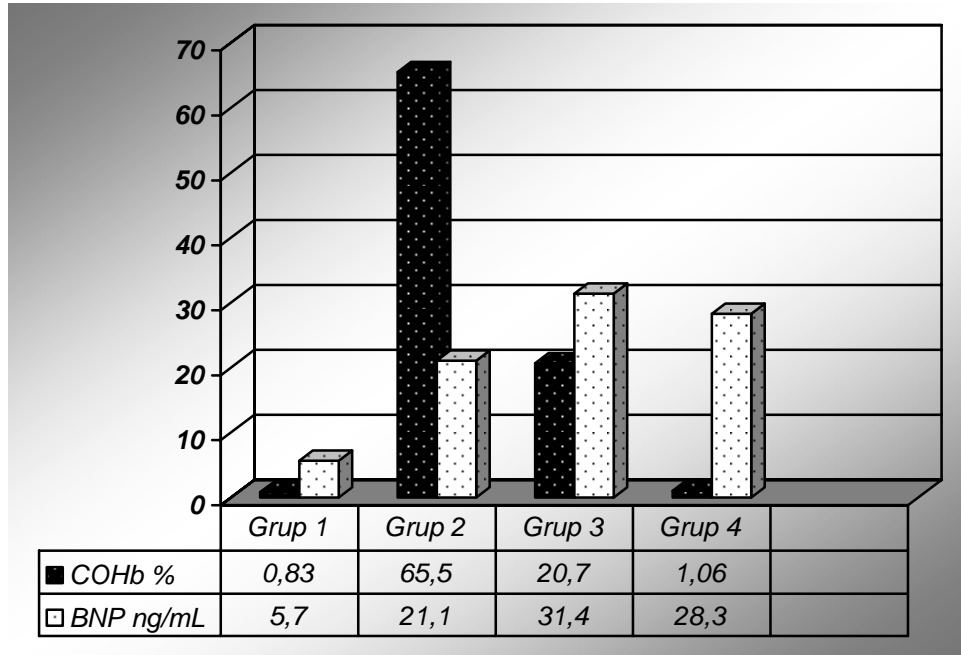
Grup 1'e göre Grup 3 ve 4'de cTnI düzeyleri yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Grup 2'ye göre ise sadece Grup 4'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Grup 4'ün cTnI değerlerinde de Grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (Tablo 12).

Tablo 12: cTnI değerleri ortalamaları ve istatistiksel olarak farklı gruplar

	Grup1(n=10) X+SD	Grup2(n=10) X+SD	Grup3(n=9) X+SD	Grup4(n=9) X+SD	p
cTn-I	0,07±0,02^{cd}	0,11±0,05^d	3,18±2,9^{ad}	7,8±5,42^{abc}	<0,05

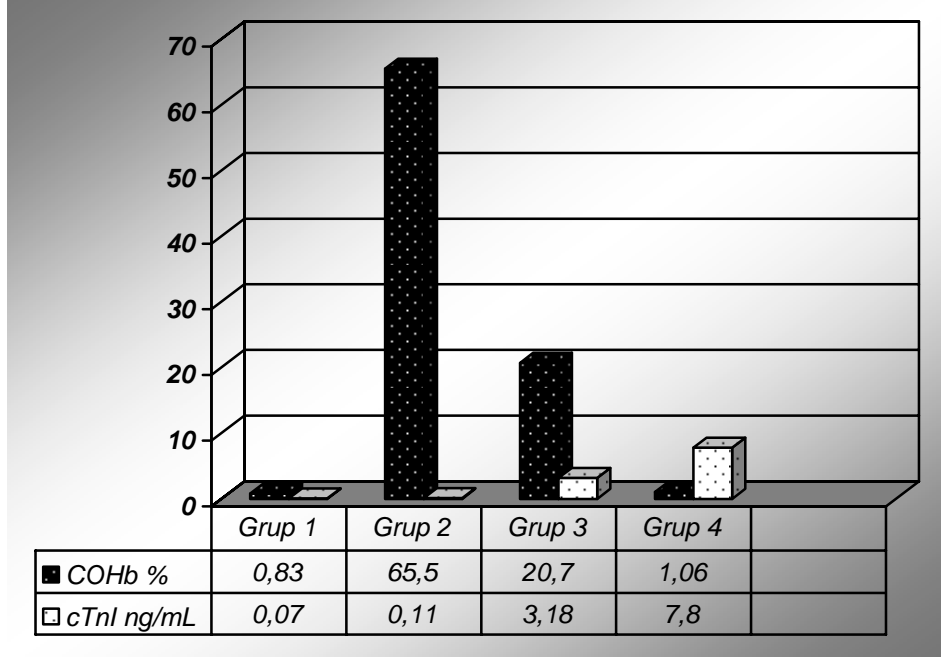
- a:** Grup 1'e göre farklı olanlar
b: Grup 2'ye göre farklı olanlar
c: Grup 3'e göre farklı olanlar
d: Grup 4'e göre farklı olanlar

Tüm gruplar ele alındığında COHb ile BNP düzeyleri arasında doğru bir ilişki saptandı. İki değişken arasında artış ve azalmalar istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlılık gösteriyordu (R:0,36 - p <0,05 - n:38) (Şekil 2).



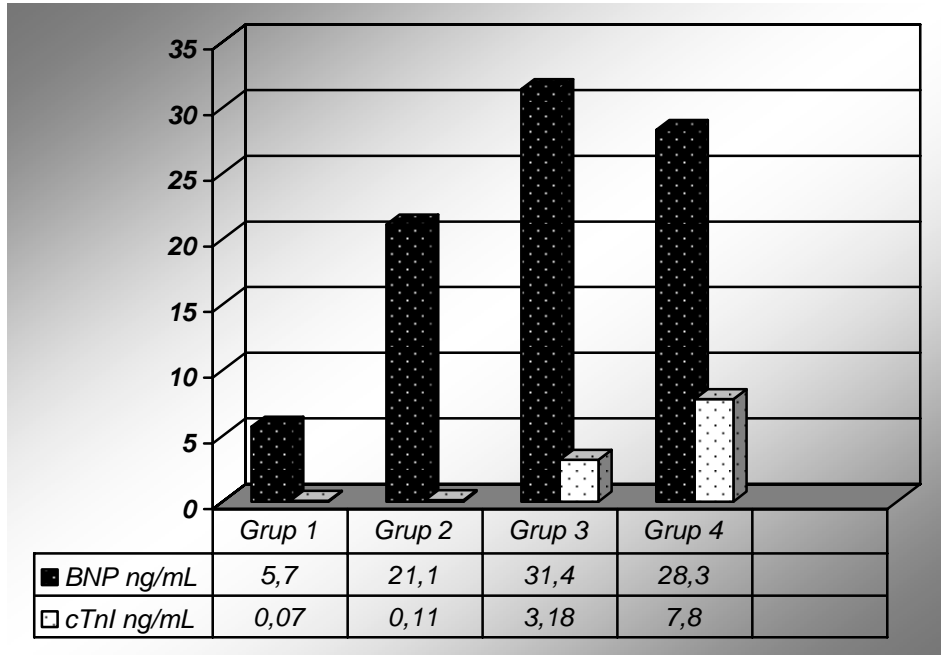
Şekil 2: Tüm gruplarda COHb ile BNP arasındaki ilişki

Tüm gruplar ele alındığında COHb ile cTnI düzeyleri arasında ters bir ilişki saptandı. İki değişken arasında artış ve azalmalar istatistiksel olarak negatif yönde idi ve anlamlı değildi (R:-0,02 - p>0,05 - n:38) (Şekil 3).



Şekil 3: Tüm gruplarda COHb ile cTnI arasındaki ilişki

Tüm gruplar ele alındığında BNP ile cTnI düzeyleri arasında doğru bir ilişki saptandı. İki değişken arasında artış ve azalmalar istatistiksel olarak pozitif yönde ve anlamlı idi (R:0,76 - p<0,05 - n:38) (Şekil 4).



Şekil 4: Tüm gruplarda BNP ile cTnI arasındaki ilişki

TARTIŞMA

Karbonmonoksit, dünyada en yaygın zehirlenme sebeplerindendir ve zehirlenme ile ilişkili ölümlerin en başta gelen sebebidir (2,20). Kaza ile zehirlenmelerin en sık sebebi olan CO zehirlenmesinde ölümler, en sık kardiyak nedenler ile meydana gelmektedir (2,20).

Kalp, CO zehirlenmesinin oluşturduğu oksidatif stresten en fazla etkilenen organlardan biridir. COHb seviyelerinin yükselmesiyle oluşan hipoksi ventriküler disritmilere neden olabilmekte ve böylece CO zehirlenmesine bağlı akut mortalite ortaya çıkmaktadır (53,54). Koroner arter hastalığı olan hastalarda COHb seviyeleri %10'un altında olduğunda bile kardiyak etkilenme görülebilir (55).

CO zehirlenmesi ile miyokarda oluşan hasarı gösteren birçok deneysel ve klinik çalışma vardır (57-63). Ancak kaynağı kalp ventrikülleri olan BNP'nin, CO zehirlenmesi ile ilişkisini irdeleyen bir çalışma mevcut değildir.

C. Gandini ve arkadaşları CO zehirlenmesinin, hem deneysel olarak hayvanlarda hem de insanlarda oluşturduğu kardiyotoksitenin örneklerini derleyerek yayınlamışlardır. Deneysel çalışmalarda laboratuvar hayvanlarında, insanlarda görülene benzer şekilde kardiyak değişikliklerin gelişebileceğini, bu nedenle CO nedeniyle oluşan kardiyak hasarın mekanizmalarını gösterebilecek yararlı modeller bulunabileceğini belirtmişlerdir. Böylece CO'nun kalp üzerine direkt veya sistemik hipoksi nedeni ile indirekt toksik etkilerini tanıma yollarının artırılabilceğini belirtmişlerdir (56).

A.P. Patel ve arkadaşları, deneysel olarak rat kalbini CO gazına maruz bırakmışlar ve CO'nun iki şekilde toksik etki oluşturduğunu göstermişlerdir. İlk olarak CO'nun kalp hızını ve koroner kan akımını azaltarak oluşturduğu toksik etkileri ortaya çıkarmışlardır. Daha sonra ise miyokarddan antioksidanlar ile önlenemeyen CK salınımını göstererek kalp dokusunda oluşan hasarı göstermişlerdir (57).

S. Sekiya ve arkadaşları, köpeklerde koroner arter ligasyonu ile birlikte CO zehirlenmesinin miyokarda oluşturduğu iskemi ve enfarkt alanına etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada, sadece koroner arter ligasyonu yapılanlara göre ligasyon ile birlikte CO inhale ettirilen köpeklerin miyokardlarında daha şiddetli iskemik hasar olduğu gösterilmiştir (58).

W.S. Aronow ve arkadaşları akut miyokard hasarı oluşturdukları köpeklerde CO'nun ventriküler fibrilasyon eşiğini düşürdüğünü göstermişlerdir (59).

A. Hubalewska-Hola ve arkadaşları akut CO zehirlenmesi nedeni ile takip edilen hastalarda meydana gelen miyokard hasarını hem klinik hem de sintigrafik olarak SPECT yöntemi ile göstermişlerdir (60).

T. Wocka-Marek ve arkadaşları ise akut CO zehirlenmesinde oluşan kardiyak hasarı göstermede cTnI'nın kullanılabilirliğini belirtmişlerdir (61).

J. Williams ve arkadaşları yanıklı hastalarda CO zehirlenmesi nedeni ile miyokard hasarı oluşabildiğini gösterirken (62), C. Gandini ve arkadaşları çocuklarda bile uzun süre CO'e maruziyet sonrası kardiyak hasar gelişebileceğini belirtmişlerdir (63).

Deney modelimizi oluştururken literatürde bulunan CO gazı verilme protokolleri içinde hızlı ve etkili ancak mortalitesi yüksek olmayacak bir zehirlenme protokolü seçmeyi amaçladık. Bu sebeple ratları, akut olarak yüksek COHb seviyelerine ulaşarak miyokardı oksidatif stres içine sokarak hasar verebileceğimizi düşündüğümüz 3000 ppm CO'ya 1 saat süre ile maruz bıraktık. Zehirlenme sonrası ilk COHb seviyelerimizin ortalaması (% 65,5±4,1) aynı protokolü kullanan M. Brvar ve arkadaşlarının ortalamalarına yakındı (% 71±6). Daha küçük hacimli bir anestezi odası kullanan, gaz akım hızı daha yüksek olan ve 18 ratı aynı anda CO'ya maruz bırakan M. Brvar ve arkadaşlarının mortalitesi (%44) ise bizim mortalitemizden (%22) daha yüksekti (64).

Çalışmamızda akut CO zehirlenmesi oluşturduğumuz ratların miyokardlarında meydana gelebilecek toksik etkiler nedeni ile salınımının artacağını düşündüğümüz BNP seviyelerini, zehirlenme sonrası 1, 6 ve 12. saatlerde aldığımız kan örneklerinde ölçtük. Böylece akut ve subakut zehirlenme döneminde BNP salınımını göstermeye çalıştık. Literatürde BNP'nin akut CO zehirlenmesi sonrasında plazma seviyesinde meydana gelebilecek değişiklikler ile ilgili bir çalışma olmadığı için, kan alınış saatlerini akut miyokard hasarını gösterebilecek cTnI'nın muhtemel yükseliş saatleri ile paralel olacak şekilde belirledik. Literatürde miyokard iskemisi veya hipoksiye yanıt olarak salgılanan BNP ölçüm saatlerini de dikkate aldık (65-68).

Çalışmamızda zehirlenme gruplarının hepsinde kontrol grubuna göre yüksek BNP düzeyleri saptadık. Özellikle birinci saat zehirlenme grubunun BNP düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek bulunması ile CO zehirlenmesinin oluşturduğu miyokard hasarı ve hemodinamik değişikliklere hızlı BNP yanıtı olduğunu sonucuna vardık.

M. Toth ve arkadaşları koroner arter oklüzyonu yaparak rat ventrikül miyokardında oluşturdukları hipoksi sonrasında hızlı bir şekilde hem ANP hem de BNP seviyelerinin yükseldiğini göstermişlerdir (65).

J.P. Goetze ve arkadaşları domuzlarda cerrahi olarak anterior ventrikül duvarına kan akımını azaltarak oluşturdukları akut miyokardiyal hipoksi modelinde, BNP gen ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada BNP ve öncüllerinin miyokardiyal hipoksinin 2. saatinde yükseldiğini saptamışlardır (66).

E. Morita ve arkadaşları akut miyokard enfarktüsü başlangıcından sonra birkaç saat içinde hem BNP hem de NT-proBNP seviyelerinin referans değerlere göre 100 kattan fazla artış gösterdiğini bildirmişlerdir (40).

D.Gill ve arkadaşları ise klinik çalışmalarında akut miyokard enfarktüsü sonrasında natriüretik peptid seviyelerinde hızlı yükselme olduğunu göstermiş ve en yüksek seviyelerine 24. saatte ulaştıklarını saptamışlardır (67).

Bizim çalışmamızda 6 ve 12. saat zehirlenme gruplarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek BNP düzeyleri saptamamıza rağmen, 1. saat zehirlenme grubuna göre anlamlı yükseklikte BNP düzeyleri saptamadık. En yüksek BNP düzeylerinin 6. saatte ölçüldüğünü gördük. Ancak benzer şekilde bu değerler de 12. saatteki düzeylere göre anlamlı bir yükseklik değildi.

BNP düzeylerinin CO zehirlenmesine vereceği yanıt, kan alınış zamanları sıklaştırılarak ve daha geç saatlere de çalışma grupları eklenerek netleştirilebilirdi. Ancak ratlardan kan numuneleri alındıktan sonra aynı ratların takip edilip tekrar kan örnekleri alınması mümkün olmadığından çok daha fazla sayıda denek gerekmektedir. Bu sebeple daha kısa zaman aralıkları ile bu çalışmanın yapılabilmesi için daha büyük hayvan denekler kullanılabilir veya grup sayıları artırılabilir.

Çalışmamızda cTnI değerlerinin 6 ve 12. saatlerde yüksek saptanması CO'nun miyokarda verdiği hasarı göstermektedir. cTnI'nın 1. saatte yüksek saptanmaması ise, serumda ölçülebilecek düzeylere ulaşmamış olmasına bağlanabilir. Aynı şekilde kontrol grubu ve 1. saat zehirlenme grubuna göre 6. saatteki cTnI değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olmaması cTnI ölçümü için, CO zehirlenmesinin neden olduğu miyokard hasarını göstermede 6. saatin erken olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte 12. saat ölçümlerinde, hem kontrol grubuna hem de 1. saat zehirlenme grubuna göre cTnI seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

D.Gill ve arkadaşları miyokard hasarı sonrasında troponin seviyelerinin 10. saatte en yüksek seviyelerine ulaştığını bildirmişlerdir (67). Bizim çalışmamızda da 6-12. saatler arasında yüksek cTnI düzeylerinin ölçüldüğü görülmektedir.

COHb düzeyleri ile BNP düzeyleri arasında doğru yönde anlamlı ilişkinin bulunması özellikle 1. saat zehirlenme grubundaki yüksek COHb seviyeleri ile paralel olarak BNP'nin de yüksek bulunması nedeniyledir. Diğer zehirlenme gruplarında COHb seviyeleri normal ortama bırakılan ratlarda zamanla azalmış bununla birlikte BNP seviyelerinde anlamlı bir değişme olmamıştır.

COHb düzeyleri ile cTnI düzeyleri arasında ters yönde ve anlamsız ilişkinin bulunması COHb'nin zamanla azalması cTnI'nın ise artması nedeniyledir. Klinik çalışmalar COHb seviyeleri ile miyokard hasarı arasında her zaman anlamlı ilişki olmadığını göstermiştir. Düşük COHb seviyelerinde bile miyokard hasarı oluşabilmektedir (20). Bizim çalışmamızın bulguları da bu durumu destekler niteliktedir.

BNP ile cTnI arasında yüksek anlamlılıkta doğru yönde ilişki saptanması, miyokard hasarı olduğu cTnI yüksekliği ile belirlenen ratların, BNP seviyelerinin de paralel olarak yükselmesi nedeniyledir. Miyokard infarktüsü veya hipoksi sonrasında BNP ile troponinler arasındaki aynı paralellikteki ilişki literatürde

belirtilmiştir (41,65-69). CO zehirlenmesi sonucunda miyokard hasarı olduğundan bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışmalarınki ile paralellik göstermektedir.

BNP salınımının sadece miyokard hasarında değil akut hemodinamik değişikliklerde de arttığı bilinmektedir. Ventrikül fonksiyonundaki bozulma, ventrikül miyositlerinde gerilmeye neden olarak doğrudan etki ile BNP düzeyini artırır. Bu nedenle kalp yetmezliği, bazı endojen vazoaktif maddeler, nörotransmitterler, enflamatuar sitokinler ve hormonlar BNP salgılanmasını doğrudan uyarırlar (70). Ciddi CO zehirlenmesinde toksik etkiler, oluşan hipoksinin yanısıra aynı zamanda akut olarak hemodinaminin bozulması nedeniyledir. Bu sebeple BNP' nin akut CO zehirlenmesinde yükselmesi beklenebilir. Çalışmamızın sonuçları da bu durumu desteklemektedir.

Ancak tespit ettiğimiz yüksek BNP seviyelerinin CO zehirlenmesinde miyokard hasarını göstermede duyarlılığı ve özgüllüğü hakkında yorum yapmak oldukça zordur. Özellikle sınırlı sayıda denek kullanılarak yapılan deneysel çalışmalar bu açıdan yeterli değildir. Plazma BNP düzeyini etkileyen birçok neden olması da göz önüne alındığında özellikle izole CO zehirlenmesi olan vakalar üzerinde yapılacak klinik çalışmalar ile BNP'nin miyokard hasarına duyarlılığı ve özgüllüğü net olarak ortaya konulabilir.

Sonuç olarak BNP, CO zehirlenmesinin miyokardda oluşturduğu hasarı ve hasarın şiddetini belirlemede kullanılacak biyokimyasal bir parametre gibi görünmektedir.

SONUÇLAR

- 1- BNP seviyeleri akut, şiddetli CO zehirlenmesinde yükselmektedir.
- 2- BNP seviyeleri akut, şiddetli CO zehirlenmesi sonrası 1. saatte yükselmeye başlamaktadır.
- 3- cTnI seviyeleri akut şiddetli CO zehirlenmesinde yükselmektedir.
- 4- Akut şiddetli CO zehirlenmesinde BNP seviyeleri cTnI ya göre daha erken yükselmektedir.
- 5- Miyokard hasarını gösteren cTnI yüksekliği saptanan vakaların BNP seviyeleri de yüksektir.
- 6- COHb seviyeleri ile BNP arasında pozitif yönde ilişki vardır.
- 7- COHb seviyeleri ile cTnI arasında ilişki yoktur.
- 8- BNP akut CO zehirlenmesinde miyokard hasarını ve şiddetini gösterebilir.

KAYNAKLAR

1. Van Meter KW. Carbon Monoxide Poisoning. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds), Emergency Medicine:A Comprehensive Study Guide (6th ed) McGraw-Hill , New York 2004; 1238-1242.
2. Kao LW, Nanagas KA. Carbon Monoxide Poisoning. Emerg Med Clin N Am; 22 (2004); 985-1018.
3. Piantadosi CA. Carbon Monoxide Poisoning. N Eng J Med; Vol 347, No.14, 2002; 1054-1055.
4. Dökmeci İ. Karbon Monoksit. Zehirler ve Zehirlenmeler. Nobel Tıp Kitabevi, Ankara 2001; 251-255.
5. Tomaszewski C. Carbon Monoxide. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies, (6th ed), Appleton&Lange, ABD 1998; 1552-1563.
6. Gök H. Akut Miyokard İnfarktüsü. Klinik Kardiyoloji. (2. Baskı) Nobel Tıp Kitabevi, Ankara 2002; 273-321
7. McCullough PA. B-type natriuretic peptides. A diagnostic breakthrough in heart failure. Minerva Cardioangiol. 2003 Apr;51(2):121-9.
8. Baxter GF. The natriuretic peptides. Basic Res Cardiol 99 (2004);71-75
9. Ekmekçi H, Balcı Ö. Konjestif Kalp Yetersizliği ve B-Tipi Natriüretik Peptid. Sendrom Aralık 2002; 48-53
10. Deo R, de Lemos JA. B-type natriuretic peptide in ischemic heart disease.Curr Cardiol Rep. 2003 Jul;5(4):271-7.
11. Baxter GF. Natriuretic peptides and myocardial ischaemia.Basic Res Cardiol. 99 (2004),90-93
12. Mott JA, Wolfe MI, Alverson CJ et al. National vehicle emissionspolicies and practicesand declining us carbon monoxide-related mortality. JAMA 2002, 288:988-95

13. Shochat G, Luccehesi M, Carbon monoxide toxicity in the adults. *Emerg Med J* May 2001.
14. Luccehesi M, Shochat G. Carbon monoxide toxicity in the pediatrics. *Emerg Med J* October 2001.
15. Yoon SS, Mc Donald SC, Parrish RG. Deaths from unintentional carbon monoxide poisoning and potential for prevention with carbon monoxide dedectors. *JAMA* 1998, 279:685-7
16. Hampson N.B, Norkool D.M. Carbon monoxide poisoning in children riding in the back of pickup trucks. *JAMA* 1992;267 (4): 538-540
17. Hampson N.B, Kramer C.C, Dunford R.D. Carbon monoxide poisoning from indoor burning of charcoal briquets. *JAMA* 1994;271(1):52-53
18. Heckerling P.S, Leikin J.B, Maturen A. Ocult carbon monoxide poisoning: validation of a prediction model. *Am J Med* 1988;84: 251-256
19. Cobb N, Etzel R.A. Unintentional carbon monoxide-related deaths in the United States, 1979 through 1988. *JAMA* 1991;266: 659-663
20. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, Nov 1994 Vol32;613-617
21. Thom S.R, Fisher D, Anne Y, et al. Role of nitric oxide-derived oxidant in vascular injury from CO in the rat. *Am J Physiol* 1999;276: 984-992
22. Thom SR, Elbuken ME. Oxygen-dependent antagonism of lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 10:413, 1991.
23. Piantadosi CA, Zhang J, Levin ED et al. Apoptosis delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. *Exp Neurol* 1997;147,103-114
24. Ishimaru B, Katoh A, Suzuki H et al. Effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on carbon monoxide-induced brain damage in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1992.261;349-352
25. Ilano A.L, Rafin T.A. Management of carbon monoxide poisoning. *Chest* 1990;97(1): 165-169
26. Maulik N, Engelman D.T, Watanable M, et.al. Nitric oxide/carbon monoxide: A moleculer switch for myocardial preservastion during ischemia. *Circulation* 1996;94 398-406

27. Durnin C. Carbon monoxide poisoning presenting with focal epileptiform seizures. *Lancet* 1987; 6: 1319
28. Allred E.N, Bleecker E.R, Chaitman B.R, et al. Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1989;23: 1426-1432
29. Sheps D.S, Herbst M.C, Hinderliter A.L, et al. Production of arrhythmias by elevated carboxyhemoglobin in patient with coronary artery disease. *Ann Int Med* 1990;113: 343-351
30. Marius A.L. Myocardial infarction with normal coronary arteries after acute exposure to carbon monoxide. *Chest* 1990;97: 491-494
31. Krantz T, Thisted B, Strom J, et. al. Acute carbon monoxide poisoning. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32: 278- 283
32. Min S.K. A brain syndrome associated with delayed neuropsychiatric sequelae following acute carbon monoxide intoxication. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73: 80-86
33. Touger M, Gallagher GJ, Tyrell J. Relationship between venous and arterial carboxyhemoglobin levels in patients with suspected carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1995.25;481-483
34. Vegfors M, Lennmarken C. Carboxyhaemoglobinaemia and pulse oximetry. *British J Anaesth* 1991;66: 625-626
35. Nolan JP, Deakin CD, Soar J et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2005;67:39-86.
36. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
37. Sagnella GA. Measurement and importance of plasma brain natriuretic peptide and related peptides. *Ann Clin Biochem* 2001;38:83-93.
38. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003;24:264-266.
39. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanism of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 1993;132:1961-1970.

40. Morita E, Yasue H, Yoshimura M et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1993;88:82-91
41. Mukoyama M, Nakao K, Obata K et al. Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991;180:431-436
42. Ahluwalia A, MacAllister RJ, Hobbs AJ. Vascular actions of natriuretic peptides. Cyclic GMP-dependent and -independent mechanisms. *Basic Res Cardiol* 99 (2004);83-89
43. Kuhn M. Molecular physiology of natriuretic peptide signalling. *Basic Res Cardiol* 99 (2004);76-82
44. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-328.
45. Lainchbury JG, Burnett JC Jr, Meyer DM, et al. Effects of natriuretic peptides on load and myocardial function in normal and heart failure dogs. *Am J Physiol Heart Circul Physiol* 2000;278: 33-40.
46. Scriven TA, Burnett JC Jr. Effects of synthetic atrial natriuretic peptide on renal function and renin release in acute experimental heart failure. *Circulation* 1985;72:892-897.
47. Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ, et al. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1993;341: 1105-1109.
48. Lernfelt B. Aging and left ventricular function in elderly healthy people. *Am J Cardiol* 1991;68:547-549.
49. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;228:1252-1259.
50. McNairy M, Gardetto N, Clopton P, et al. Stability of B-type natriuretic peptide levels during exercise in patients with congestive heart failure: implications for out patient monitoring with B-type natriuretic peptide. *Am Heart J* 2002;143:406-411.
51. Mair J, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;230:132-142.

52. Bolger AP, Sharma R, Li W, et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002;106:92-99.
53. Ginsberg MD, Myers RE. Experimental carbon monoxide encephalopathy in the primate. I. Physiologic and metabolic aspects. *Arch Neurol* 1974;30:202-208.
54. Scharf SM, Thames MD, Sargent RK. Transmural myocardial infarction after exposure to carbon monoxide in coronary artery disease. Report of a case. *N Engl J Med* 1974;291:85-86.
55. Allred EN, Bleecker ER, Chaitman BR, et al. Acute effects of carbon monoxide exposure on individuals with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1989;321:1426-1432
56. Gandini C, Castoldi AF, Candura SM et al. Carbon monoxide cardiotoxicity. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001;39(1): 35-44
57. Patel AP, Moody AJ, Sneyd JR et al. Carbon monoxide exposure in rat heart: evidence for two modes of toxicity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Aug 13;321(1):241-246
58. Sekiya S, Sato S, Yamaguchi H et al. Effects of carbon monoxide inhalation on myocardial infarct size following experimental coronary artery ligation. *Jpn Heart J.* 1983 May;24(3):407-416
59. Aronow WS, Stemmer EA, Wood B Carbon monoxide and ventricular fibrillation threshold in dogs with acute myocardial injury. *Am Heart J.* 1978 Jun;95(6):754-756
60. Hubalewska-Hola A, Pach D, Pach J et al. Clinical and scintigraphic (^{99m}Tc-MIBI SPECT) heart evaluation in young acutely carbon monoxide poisoned patients. *Przegl Lek.* 2003;60(4):226-232
61. Wocka-Marek T, Kłopotowski J, Kicka M et al. The usefulness of troponin I in the diagnosis of cardiac damage in acute carbon monoxide poisoning. *Med Pr.* 2002;53(2):119-23.
62. Williams J, Lewis RW 2nd, Kealey GP. Carbon monoxide poisoning and myocardial ischemia in patients with burns. *J Burn Care Rehabil.* 1992 Mar;13:210-213

63. Gandini C, Castoldi AF, Candura SM et al. Cardiac damage in pediatric carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001;39(1): 45-51 ü
64. Brvar M, Mozina M, Osredkar J et al. Prognostic value of S100B protein in carbon monoxide-poisoned rats. *Crit Care Med*. 2004 Oct;32(10):2128-30
65. Toth M, Vuorinen KH, Vuolteenaho O et al. Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium. *Am J Physiol*. 1994 Apr;266:1572-1580.
66. Goetze JP, Gore A, Moller CH et al. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *FASEB J*. 2004 Dec;18(15):1928-1930
67. Gill D, Seidler T, Troughton RW et al. Vigorous response in plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-BNP) to acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*. 2004 Feb;106(2):135-139
68. Jiang W, Cai DY, Pan CS et al. Changes in production and metabolism of brain natriuretic peptide in rats with myocardial necrosis. *Eur J Pharmacol*. 2005 Jan 10;507(1-3):153-162
69. Hama N, Itoh H, Shirakami G et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995 Sep 15;92(6):1558-1564
70. Suttner SW, Boldt J. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:336-341

TC.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Murat Yücel'e ait 'Deneysel Olarak Karbonmonoksit (CO) Zehirlenmesi Oluşturulan Ratlarda Miyokard Hasarının Şiddeti İle B Tipi Natriüretik Peptid (BNP) Ve Kardiyak Troponin I (cTnI) Düzeyleri Arasındaki İlişki' adlı çalışma, jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 11/04/2006

İmza

Başkan: Prof. Dr. Erdoğan M. SÖZÜER

Üye : Prof. Dr. Emrullah BAŞAR

Üye : Doç. Dr. Levent AVŞAROĞULLARI

Üye : Doç. Dr. İbrahim İKİZCELİ

Üye : Yard. Doç. Dr. Polat DURUKAN